ChinaXiv合作期刊

心理科学进展 2021, Vol. 29, No. 8, 1450–1461
Advances in Psychological Science
© 2021 中国科学院心理研究所
https://doi.org/10.3724/SP.J.1042.2021.01450

如何克服边界条件：来自记忆强度影响记忆去稳定的分子机制的启示

朱俊萍
(首都师范大学心理学院, 北京 100037)

摘 要 长时记忆在激活后首先会变得不稳定(去稳定过程), 继而会经历一个再巩固过程重新稳定下来以维持记忆的关联性。在再巩固期间给予电击、药理或行为训练以干预记忆再巩固, 可以更改原有记忆的强度或内容。这有望成为临床上治疗病理性记忆的一种方法。然而, 一些边界条件(记忆痕迹强、时间久远等)导致记忆在简单激活后不能去稳定, 不会经历再巩固过程, 使干预再巩固的方法无法发挥作用。动物实验表明, 通过药理学地调控参与记忆去稳定的分子的活动以促进记忆去稳定, 可以成功克服边界条件。可见, 边界条件不是绝对的。未来研究可进一步探索更多、更优的促进记忆去稳定并克服边界条件的方法, 提升干预记忆再巩固疗法的临床应用潜能。

关键词 记忆再巩固, 记忆去稳定, 边界条件, 泛素−蛋白酶体系统, 自噬
分类号 B845

chinaXiv:202303.09676v1

1 引言

传统的记忆巩固理论(perseveration consolidation hypothesis)认为, 新获得的记忆处于不稳定状态, 一经巩固就稳定下来并保持不变(McGaugh, 2000)。但是一系列的研究对此提出挑战, 最开始反对传统巩固理论的研究来自 Misanin 等人(1968)以及 Schneider 和 Sherman (1968)的电击实验, 在长时记忆提取激活后的短时间内施加电击会导致被试在 24 小时之后的记忆测试中表现出遗忘, 而未提取、仅给予电击的被试的记忆保留完整。此后不同物种、不同记忆类型的大量研究均表明, 已巩固的记忆不是一成不变的, 而是在激活后可以重新回到类似于刚获得时候的不稳定状态(蛋白降解的去稳定过程), 并同样需要经历一个类似于巩固的、重新合成蛋白的再巩固过程(Lee et al., 2017)。如同在巩固阶段施加干预可以改变记忆的强度或内容, 在再巩固阶段给予电击(Misanin et al., 1968; Schneider & Sherman, 1968)、药物(Milekic & Alberini, 2002; Nader et al., 2000)或行为训练(Monfils et al., 2009; Xue et al., 2012)来干预记忆再巩固, 破坏蛋白重新合成, 同样可以更改原始记忆的强度或内容。这对临床上治疗成瘾记忆、恐惧记忆和创伤后应激障碍等病理性记忆具有重大现实意义。因为在病理性记忆的形成期间施加干预即通过干预病理性记忆的巩固来阻止病理性记忆的形成是不现实的。也就是说, 病理性记忆的形成大部分时候是不可阻挡的。干预记忆再巩固有望治疗已经形成的病理性记忆, 这正是它的价值所在。

但是, 将干预记忆再巩固方法应用于临床实践面临一个重大挑战: 一些边界条件如记忆痕迹太强或时间太久远等导致记忆难以去稳定。去稳定是再巩固的前提, 记忆变得不稳定才需要经历再巩固过程重新稳定下来以维持记忆的关联性(Mamou et al., 2006; Lee, 2009)。若记忆未能去稳定, 则无需经历再巩固过程, 那么干预记忆再巩固的方法无法发挥作用。记忆痕迹强、时间久远往往是病理性记忆的常态特征, 它们限制了干预记忆再巩固的方法的临床应用潜能。因此, 克服边界条件成为亟待解决的问题, 也是近年来再巩固领域研究的热点之一。本文在现有的动物研究

收稿日期: 2020-08-08
通信作者: 朱俊萍, E-mail: 2183502013@cnu.edu.cn

ChinaXiv合作期刊

基础上，首先论述记忆强度这一边界条件影响记忆去稳定的分子机制，然后探讨已有研究中为克服边界条件做出的促进记忆去稳定的尝试，最后展望为寻找更优甚至最优的克服边界条件的方案还需要进行的促进记忆去稳定的探究。

2　边界条件

记忆再巩固的边界条件通过再巩固研究发现。再巩固研究按照时间先后顺序通常可分为四个步骤：首先是训练期，目的是让被试获得长时记忆；其次是激活，训练期结束的第二天进行记忆激活(暴露于线索)，目的是让记忆去稳定；再次是给药，记忆激活后立即给药，目的是干预记忆再巩固，使用的药物一般为蛋白合成抑制剂茴香霉素、谷氨酸受体拮抗剂 MK-801 等；最后是记忆测试，给药后的 24 小时之后测试记忆保留程度。如同编码、巩固，再巩固被认为是记忆的一个基本环节，在不同物种和记忆类型中普遍存在。若记忆激活后给予药物未能干预记忆再巩固，则被认为存在边界条件(Wang et al., 2009)。边界条件导致记忆激活后未能去稳定，没有进入再巩固阶段，因此干预记忆再巩固的药物无法发挥作用。

研究者们普遍认同的边界条件之一是记忆强度(memory strength)。在实验中，记忆强度的增加一般通过增加训练天数或次数(Haubrich et al., 2020; Holehonnur et al., 2016; Reichelt & Lee, 2013)、增加无条件刺激的强度(Kwak et al., 2012)、训练前给予应激(Espejo et al., 2016; Gonzalez et al., 2020)来实现。强记忆在激活后难以去稳定，而弱记忆常常可以，这表明记忆强度是影响记忆去稳定和再巩固的一种边界条件。

其次是记忆获得和干预的相隔时间(age of the memory)。在实验中，相隔时间的增加一般通过增加学习和记忆激活之间的时间间隔来实现(Bustos et al., 2009; Winters et al., 2009)。关于记忆强度的研究结果一致：更强的记忆更难去稳定，这一点在分子水平上得到了证明(Wang et al., 2009)。关于相隔时间的研究结果不一致：有研究发现更久远的记忆更难去稳定(Bustos et al., 2009, 2010)；也有研究发现，当下无法去稳定的记忆过段时间后就可以了(Robinson & Franklin, 2010; Wang et al., 2009)。有关相隔时间的研究结果不一致可能是因为这些边界条件之间具有内在相关性：记忆痕迹在提取激活后没有受到干扰可以得到加强(Forcato et al., 2013)，因此记忆更久远常常意味着这中间有更多的机会被提取再巩固多次加强，因而记忆痕迹变得更强，难以去稳定；反之，记忆形成后如果一直没有机会被提取再巩固加强，那么随着时间推移记忆痕迹自然消退，可能反而变得比从前更容易去稳定。

3　边界条件之记忆强度影响记忆去稳定的分子机制

边界条件导致记忆激活后无法去稳定，不会进入再巩固阶段，限制了干预记忆再巩固疗法在治疗病理性记忆中的应用。要克服边界条件需要清楚边界条件是如何阻碍记忆去稳定的。换言之，参与记忆去稳定的分子有哪些，边界条件又是如何影响这些分子的活动从而阻碍记忆去稳定。有关记忆获得和干预的相隔时间的研究结果目前还不一致，因此本文对边界条件的探讨集中在记忆强度上。

3.1　记忆去稳定的分子机制

记忆再巩固被认为是一个重塑原有记忆的过程。记忆的重塑在分子水平上表现为突触的重塑，而突触的重塑由去除已有的蛋白和整合新的蛋白两个过程所调节。前者即突触蛋白降解是记忆去稳定的分子机制(Lee et al., 2008)，后者即蛋白重新合成是记忆再巩固的分子机制(Nader et al., 2000)。泛素-蛋白酶体系统(ubiq-uitin-proteasomesystem, UPS)和自噬(Autophagy)是生物体内蛋白质降解的两种主要途径(Nedelsky et al., 2008)，因此也是记忆去稳定的主要途径。

3.1.1　泛素-蛋白酶体系统

泛素－蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)参与细胞内 80%以上蛋白质的降解。蛋白质先被泛素标记，然后被蛋白酶体识别和降解。通过这样一个需要消耗能量的过程，细胞以高度特异的方式对不需要的蛋白进行降解。对被泛素标记的蛋白质的数量进行测量，可以反映蛋白降解情况。激活使记忆去稳定，因此，将激活组记忆激活后的关键脑区被泛素标记的蛋白数量和不激活组比较，可以知道记忆去稳定是否和蛋白降解有关(Lee et al., 2008)。Lee 等人 (2008)在干预小鼠恐惧记忆再巩固的研究中使用免疫印迹法发现：激活组小鼠在记忆激活后海马多聚泛素化的蛋白

chinaXiv:202303.09676v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

质的表达水平显著高于不激活组；并且激活组小鼠在给予干预记忆再巩固的药物之后表现出遗忘(激活使记忆去稳定了)，而不激活组小鼠在给予相同的药物之后没有表现出遗忘(记忆没有去稳定)。这说明突触蛋白降解很可能是记忆去稳定的分子机制。为进一步明确这一点，研究者使用蛋白酶体抑制剂来抑制激活组小鼠海马突触蛋白降解，结果它们变得和不激活组小鼠一样无法受到干预记忆再巩固的药物的影响。这说明阻止蛋白降解会阻止记忆去稳定，突触蛋白降解的确是记忆去稳定的分子机制。这一点在大鼠和小鼠药物成瘾记忆研究中同样被证实：吗啡或可卡因条件位置偏爱记忆和自身给药记忆激活后，伏隔核核部突触体膜处多聚泛素化的蛋白表达水平显著增加；并且，给药抑制突触蛋白降解后，原本会观察到的茴香霉素对记忆再巩固的干预作用消失(Massaly et al., 2013; Ren et al., 2013)。总之，记忆去稳定依赖于 UPS 介导的突触蛋白降解。

记忆去稳定依赖于UPS介导的突触蛋白降解，而突触活动会通过以下三种主要途径影响 UPS 介导的蛋白降解过程，如图 1 所示：突触活动激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)和 L 型电压门控钙通道(LVGCCs)，导致外部钙离子内流，继而激活钙调素依赖蛋白激酶 II (CaMKII)，导致蛋白酶体复合物亚基磷酸化，进而上调蛋白酶体总体活性，并且自磷酸化的 CaMKII 也可以作为支架用于蛋白酶体从树突轴到树突棘的移位；另一种途径也依赖于 NMDAR 和 LVGCC 的激活，可能通过调控多聚泛素化来调控目标特异的蛋白降解；最后一种途径是调控去泛素化，同样依赖于 NMDAR 激活，比如 UCH-L1 是一个去泛素化酶，被 NMDAR 的激活所调节。总之，NMDAR、LVGCCs 和 CaMKII 可能作为 UPS 的上游分子参与记忆去稳定(Kaang & Choi, 2012)。

参与记忆去稳定的分子的探究方法建立在记忆再巩固研究的基础上，按时间先后顺序包括 5 个基本组成部分：记忆形成、激活前给药、激活、激活后给药、记忆测试。其实验逻辑为：去稳定是再巩固的前提条件，若激活前施加某种药物导致激活后施加的干预记忆再巩固的药物失效；而激活后施加这种药物不影响干预记忆再巩固的药物的功效，则说明这种药物作用于记忆去稳定阶段，阻止了记忆去稳定，导致记忆未能进入再巩固阶段，因此干预记忆再巩固的药物无法发挥作用。那么这种药物作用的神经递质或受体就是参与记忆去稳定的分子(Mamou et al., 2006)。使用这种方法研究者证实了 NMDAR、LVGCCs 和 CaMKII 均参与记忆去稳定：LVGCCs 对于记忆去稳定是必要的(Crestani et al., 2015; Kim et al., 2011; Suzuki et al., 2008)；抑制 CaMKII 会阻止记忆去稳定，这一作用是通过调控蛋白酶体活动实现的(Jarome et al., 2016)；尤其需要指出的是 NMDAR。

NMDAR 是第一个被发现参与记忆去稳定的分子。大鼠恐惧记忆激活前而不是激活后往基底外侧杏仁核注射 NMDAR 拮抗剂，会使激活后注

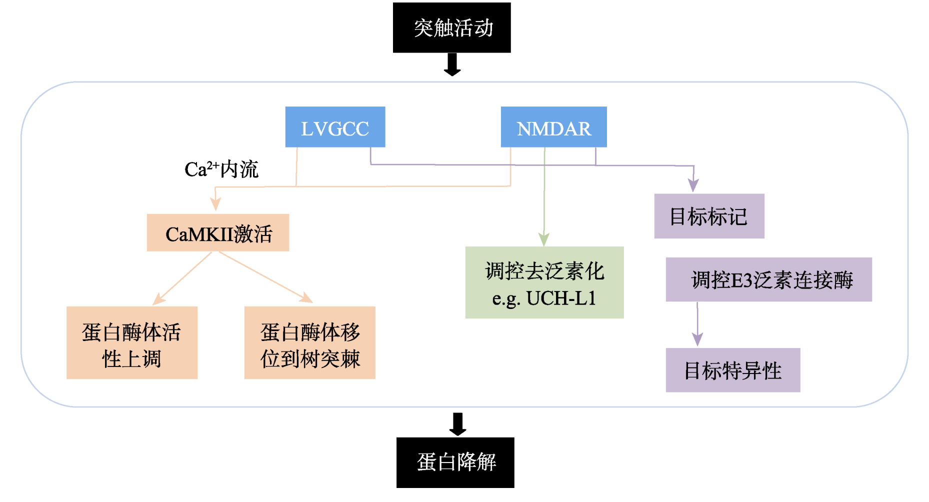


图 1 突触活动调控蛋白降解的三种途径(图片参考自 Kaang & Choi, 2012)

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

射的茴香霉素对再巩固的干预作用消失，说明 NMDAR 对于记忆去稳定是必要的(Mamou et al., 2006)。但是 NMDAR 也被发现作用于再巩固阶段，大鼠恐惧或成瘾记忆激活后抑制 NMDAR 会干预记忆再巩固、造成遗忘(Lee et al., 2006; Milton et al., 2008)。研究者进一步探究发现，记忆去稳定和再巩固分别依赖于 NMDAR 不同亚基：大鼠恐惧记忆研究发现记忆去稳定依赖于含 NR2B 亚基的 NMDARs (NR2B-containing NMDARs, NR2B-NMDARs)，而记忆再巩固依赖于含 NR2A 亚基的 NMDARs (NR2A-containing NMDARs, NR2A-NMDARs) (Milton et al., 2013)；小鼠甲基苯丙胺条件位置偏爱记忆研究也发现 NR2B-NMDARs 拮抗剂，而不是 NR2A-NMDARs 拮抗剂，会阻止记忆去稳定(Yu et al., 2016)；行为疗法干预大鼠恐惧记忆再巩固研究也表明，激活前基底外侧杏仁核注射 NR2B-NMDARs 拮抗剂，会阻止记忆激活后再巩固阶段给予糖水奖励对原有恐惧记忆的削弱作用(Monti et al., 2016)。这些证据一致说明是 NR2B-NMDARs 参与记忆去稳定。

NR2B-NMDARs 在记忆去稳定中的作用是通过影响 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPARs)实现的。突触中钙离子不可渗透的 AMPARs (CI-AMPARs)主要由含 GluA2 亚基的 AMPARs (GluA2-containing AMPARs, GluA2-AMPARs)组成，是突触处比较稳定的存在，它通过和突触蛋白相互作用来稳定突触处 AMPARs，也稳定树突棘，支持记忆存储；而钙离子可渗透的 AMPARs (CP-AMPARs)主要由缺乏 GluA2 的 AMPARs (GluA2-lacking AMPAs)组成，是突触处不太稳定的存在(Hong et al., 2014)。

记忆激活会导致 CI-AMPARs 向 CP-AMPARs 快速交换，表现为记忆激活后突触处 CI-AMPARs 去除，继而 CP-AMPARs 涌入；这些涌入的 CP-AMPARs 随后又会反过来渐渐被新的 CI-AMPARs 替代。这与记忆去稳定和再巩固进程完全一致。CI-AMPARs 的去除依赖于内吞作用(endocytosis)，大鼠和小鼠恐惧记忆研究表明记忆激活时阻止 CI-AMPARs 内吞作用，会使激活后施加的干预记忆再巩固的药物失效，即阻止 CI-AMPARs 的去除会阻止记忆去稳定，而且阻止 CI-AMPARs 内吞作用后 CP-AMPARs 不再涌入。这说明 CI-AMPARs 的去除对记忆去稳定是必要的，并且 CI-AMPARs 的去除是 CP-AMPARs 涌入的前提条件。记忆激活后使用 CP-AMPARs 拮抗剂会干预记忆再巩固，导致遗忘，说明 CP-AMPARs 对记忆再巩固是必要的(Ferrara et al., 2019; Hong et al., 2014; Lussier et al., 2011; Rao-Ruiz et al., 2011)。总之，CI-AMPARs 的去除和 CP-AMPARs 的涌入分别是记忆去稳定和再巩固的标志性分子活动。

CI-AMPARs 向 CP-AMPARs 的转变代表记忆去稳定过程，记忆激活前给予 NMDARs 拮抗剂会阻止这一转变过程(Hong et al., 2014)，也就是说，NMDARs 的亚基 NR2B 会通过影响 CI-AMPARs 向 CP-AMPARs 的转换影响记忆去稳定。这一点在一个探究小鼠甲基苯丙胺条件化位置偏爱记忆去稳定的分子机制的研究中得到进一步的讨论：记忆激活导致 NR2B-NMDARs 激活，引发钙离子内流，细胞内增加的钙离子刺激钙调磷酸酶，导致蛋白磷酸酶 1 激活，蛋白磷酸酶 1 使得丝氨酸 845 处的 GluR1 磷酸化(p-GluR1-Ser845)，这是 GluR1 膜转运增加的标志，GluR1 膜转运增加导致 CI-AMPARs 内吞作用，继而 CP-AMPARs 涌入，药物记忆去稳定(Yu et al., 2016)。总之，由 CI-AMPARs 向 CP-AMPARs 的转变过程(即 CI-AMPARs 内吞作用并去除，继而 CP-AMPARs 涌入)可以很好地表征记忆去稳定过程。其中 CI-AMPARs 内吞作用是记忆去稳定的标志性分子活动，NR2B-NMDARs 正是通过影响这一标志性分子活动从而影响记忆去稳定。

除上述几种分子，现有研究发现还有几种分子也会通过影响泛素-蛋白酶体系统或其上游分子 NMDAR 等参与记忆去稳定(见表 1)。首先是多巴胺(DA)。研究者会将多巴胺和记忆去稳定联系起来是由于预期错误。预期错误(实际发生的和预期的不一致)被大量研究证明是记忆去稳定和再巩固的必要条件(Das et al., 2018; Gotthard & Gura, 2018; Gotthard et al., 2018; Sevenster et al., 2013; Sinclair & Barense, 2018, 2019)。中脑腹侧被盖区(VTA)多巴胺能神经元被认为是奖赏预期错误的神经基础(Takahashi et al., 2009)。因此，研究者猜想 VTA 多巴胺能神经元参与记忆去稳定，并进行实验验证了这一点。大鼠食欲性目标追踪记忆激活前 VTA 注射 GABA 激动剂或者 D_2 受体拮抗剂下调多巴胺功能，会阻止记忆去稳定，使激活后

ChinaXiv合作期刊

给予的干预记忆再巩固的药物失效(Reichelt et al., 2013); 大鼠食欲性记忆激活前往基底外侧杏仁核(BLA)注射 D_1 或 D_2 受体拮抗剂(Merlo et al., 2015), 还有大鼠物体再认记忆激活前往背侧海马 CA1 区注射 D_1 或 D_5 受体拮抗剂(Rossato et al., 2015), 都能使激活后给予的干预记忆再巩固的药物失效。VTA 的多巴胺能神经元与 BLA、CA1 区的多巴胺受体存在投射关系：BLA 接收来自 VTA 的多巴胺能投射, 主要表达 D_1 和 D_2 受体(Brinley-Reed & McDonald, 1999); 海马 CA1 区也接收来自 VTA 的多巴胺能投射, 表达 D_1 和 D_5 受体(Hansen & Manahan-Vaughan, 2014)。加之证据表明 VTA 不是记忆再巩固的发生地, 将干预记忆再巩固的药物注入 VTA 是无效的(Reichelt et al., 2013), 而基底外侧杏仁核和背侧海马已被大量研究证实是记忆再巩固发生地, 也是再巩固研究中干预记忆再巩固的药物最常注入的脑区(见表 1)。因此 VTA 多巴胺很可能是通过影响基底外侧杏仁核和背侧海马的多巴胺受体影响记忆去稳定。此外, 有研究表明海马的多巴胺受体活动会影响海马的 NR2B-NMDARs 的活动(Yang et al., 2012)。如前所述, NR2B-NMDARs 是记忆去稳定的重要分子, 因此 VTA 多巴胺影响记忆去稳定的路径可能是：VTA 多巴胺影响其投射的脑区杏仁核和海马的多巴胺受体, 这两个脑区的多巴胺受体活动会影响 NR2B-NMDARs 活动, 从而影响记忆去稳定。

其次是乙酰胆碱(ACh)。大鼠物体再认记忆再巩固中, 激活期间呈现新异信息记忆才能去稳定, 而外周或嗅周皮层给予乙酰胆碱 M 受体拮抗剂东莨菪碱会阻止新异性导致的记忆去稳定; 反之, 外周或嗅周皮层给予 M 受体激动剂能代替新异信息使记忆去稳定(Stiver et al., 2015); 胆碱能受体的激活, 特别是 M_1 受体, 通过肌醇三磷酸受体介导的细胞内钙存储的释放来刺激泛素-蛋白酶体系统, 促进记忆去稳定(Stiver et al., 2017)。最后是 β 肾上腺素。阻止 β 肾上腺素受体(β 受体)活动会阻止大鼠恐惧记忆去稳定, 这一作用通过影响 NMDAR 和蛋白激酶 A 信号通路实现(Lim et al., 2018)。

3.1.2 自噬

自噬(autophagy)是另一条蛋白降解途径。自噬过程是：膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等形成自噬体(autophagosome, AP), 并与内吞体(endosome)结合形成自噬内吞体(amphisomes), 最后与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autophagolysosome, AL)降解其所包裹的内容物, 以实现细胞稳态和细胞器的更新(Klionsky, 2005)。近两年的研究发现自噬参与记忆去稳定, 只是相比于泛素-蛋白酶体系统(UPS)在蛋白降解和记忆去稳定中的主导作用, 自噬发挥的作用更小(Shehata et al., 2018)。小鼠恐惧记忆再巩固研究中, 当训练强度为声音-电击匹配一次时, 茴香霉

表 1 参与记忆去稳定的分子

记忆类型	被试	给药位置	激活前给药	激活后干预	文献来源
恐惧记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	NMDAR 拮抗剂	茴香霉素	Mamou et al., 2006
恐惧记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	NMDAR 亚型 GluN2B 拮抗剂	茴香霉素	Milton et al., 2013
成瘾记忆	小鼠	基底外侧杏仁核	NMDAR 亚型 GluN2B 拮抗剂	茴香霉素	Yu et al., 2016
恐惧记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	NMDAR 亚型 GluN2B 拮抗剂	糖水	Monti et al., 2016
恐惧记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	AMPAR 亚型 GluA2 内吞作用阻滞剂	茴香霉素	Hong et al., 2014
恐惧记忆	小鼠	背侧海马	LVGCCs 抑制剂	茴香霉素	Suzuki et al., 2008
空间记忆	小鼠	背侧海马	LVGCCs 抑制剂	茴香霉素	Kim et al., 2011
恐惧记忆	大鼠	背侧海马	LVGCCs 抑制剂	行为干预	Crestani et al., 2015
恐惧记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	CaMKII 抑制剂	茴香霉素	Jarome et al., 2016
食欲记忆	大鼠	中脑腹侧被盖区	$GABA_{A/B}$ 激动剂或 D_2 受体拮抗剂	MK-801	Reichelt et al., 2013
食欲记忆	大鼠	基底外侧杏仁核	D_1/D_2 受体拮抗剂	茴香霉素	Merlo et al., 2015
物体再认记忆	大鼠	背侧海马	D_1/D_5 受体拮抗剂	茴香霉素	Rossato et al., 2015
物体再认记忆	大鼠	嗅周皮层	M 受体拮抗剂	MK-801	Stiver et al., 2015
恐惧记忆	小鼠	腹腔	β 肾上腺素受体拮抗剂	茴香霉素	Lim et al., 2018

chinaXiv:202303.09676v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

素会干预记忆再巩固从而削弱恐惧记忆。但是记忆激活前基底外侧杏仁核注射药物抑制自噬，会部分阻止激活后注射的茴香霉素对再巩固的干预作用。这表明自噬参与记忆去稳定。反之，基底外侧杏仁核注射药物诱导自噬，能加强茴香霉素对再巩固的干预作用，表现为给予同样的茴香霉素干预记忆再巩固，自噬诱导组大鼠比无自噬诱导组大鼠恐惧反应更低。这表明自噬诱导促进记忆去稳定。总之，自噬参与记忆去稳定，自噬在记忆去稳定中的作用虽然没有 UPS 显著，但是自噬诱导对记忆去稳定有一定促进作用。

自噬如何与泛素-蛋白酶体系统(UPS)一起调节记忆去稳定和再巩固过程？如图 2，使用药物(Tat-Beclin 1)诱导自噬会促进记忆去稳定。但是使用UPS上游分子NR2B-NMDARs拮抗剂(Ifenprodil)或使用GluA2$_{3y}$阻止GluA2-AMPARs即CI-AMPARs内吞作用(Endocytosis)，都能阻止自噬诱导对记忆去稳定的促进作用。这说明它们在记忆去稳定中可能是自噬的上游分子或者说在记忆去稳定中发挥的作用比自噬更大，再结合前文所述自噬过程，自噬和 UPS 调节记忆去稳定的过程可能为：记忆提取导致 NR2B-NMDARs 激活(黑色箭头)，钙离子内流，刺激突触处 GluA2-AMPARs 内吞作用；自噬体(AP)和内在携带 GluA2 的内吞体融合，并指示其走向溶酶体(AL)降解(绿色箭头)，记忆变得不稳定并进入再巩固阶段；再巩固阶段新合成的蛋白涌入以代替之前被降解的(红色箭头)，此时使用茴香霉素(Anisomycin)阻止蛋白合成会干预记忆再巩固(Shehata et al., 2018)。

总之，记忆去稳定依赖于泛素-蛋白酶体系统(UPS)和自噬介导的突触蛋白降解。其中，UPS 及其上游分子尤其是 NR2B-NMDARs 在记忆去稳定中发挥主要作用，NR2B激活引发的GluA2内吞作用是记忆去稳定的标志性分子活动。

3.2　记忆强度影响记忆去稳定的分子机制

记忆激活后 NR2B 激活、GluA2 内吞作用是记忆去稳定的关键分子活动。痕迹更强且激活后不能去稳定的记忆，和痕迹更弱且激活后能去稳定的记忆，两者不同的编码形成过程会导致它们在这两个分子表达水平上差异显著。

痕迹更强的记忆在编码完成后被发现比痕迹更弱的记忆的基底外侧杏仁核 NR2B 表达水平更低，这导致强记忆无法去稳定。训练的强度可以代表记忆的强度。在听觉恐惧条件化训练中，经过 10 个声音-电击配对训练的大鼠比经过 1 或 3 个声音-电击配对训练的大鼠在记忆测试时表现

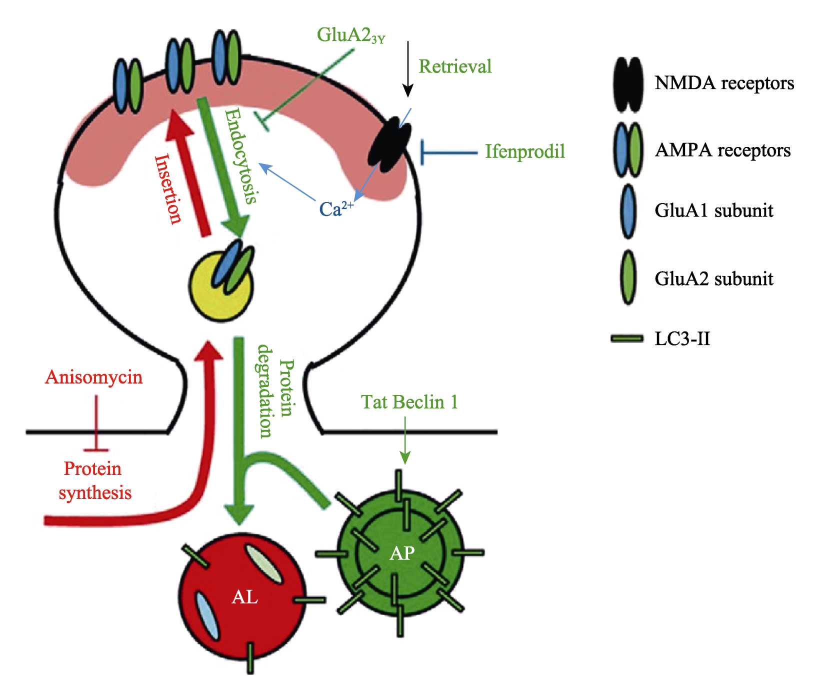


图 2　自噬作用于记忆去稳定的分子模型(资料来源：Shehata et al., 2018)

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

出显著更多的僵直反应，也更难消退。可见一定范围内训练强度更大意味着记忆痕迹更强，训练强度的大小可以代表记忆痕迹的强弱。训练完两天后使用免疫印迹法测量两种训练条件下的大鼠的基底外侧杏仁核NR2B表达水平。结果发现，强训练组大鼠基底外侧杏仁核NR2B表达水平比弱训练组显著更低；并且强训练组大鼠的记忆在激活后不能去稳定(即不会进入再巩固阶段，因此不会受到干预记忆再巩固的药物的影响)，而弱训练大鼠记忆可以(Holehonnur et al., 2016; Wang et al., 2009)。这说明记忆编码阶段造成的NR2B表达水平的差异和记忆激活后能否去稳定存在相关。但还不能确定因果关系，因为也可能是共变关系，也就是说，记忆编码阶段造成的其它方面的改变而非NR2B的改变，会影响记忆激活后能否去稳定。进一步的研究确定了两者的因果关系：海马对杏仁核具有调控作用，也就是说强训练造成的基底外侧杏仁核NR2B表达水平降低是依赖于海马的，当训练前损伤背侧海马使其对基底外侧杏仁核的调控消失，那么强训练对基底外侧杏仁核NR2B的影响也会消失，使用免疫印迹分析法测量发现，背侧海马损伤的强训练组大鼠训练完成后基底外侧杏仁核NR2B表达水平和弱训练组相当，此时两组大鼠记忆激活后都能够去稳定(Wang et al., 2009)。更强有力地说明记忆编码阶段NR2B表达水平的变化决定记忆激活后能否去稳定的证据是：在听觉恐惧条件化训练完成后，增加弱训练组小鼠基底外侧杏仁核NMDARs的两种亚基NR2A/NR2B的比例，使NR2B表达水平降低，此时原本能去稳定的弱训练组小鼠的记忆变得和强训练组小鼠一样记忆激活后不能去稳定(Holehonnur et al., 2016)。总之，阻止强训练组大鼠NR2B表达水平的下降，它们会变得和弱训练组一样记忆激活后能够去稳定；降低弱训练组大鼠NR2B表达水平，它们会变得和强训练组一样记忆激活后不能去稳定。这明确了记忆编码完成后基底外侧杏仁核NR2B表达水平和记忆去稳定的因果关系：记忆编码阶段NR2B表达水平的下降会导致记忆激活后无法去稳定。

强训练组大鼠训练完成后或者说记忆编码完成后NR2B表达水平比弱训练组更低是因为：如前所述，NR2B是一个和突触可塑性密切相关的分子，NR2B表达越多，记忆越容易变得不稳定或者说突触可塑性越强(Zhang et al., 2018)；反之，强训练意味着记忆痕迹更强，更不容易消退，记忆更稳定，因此NR2B表达更少。更进一步的原因是：NR2B表达水平降低会导致记忆激活后丝氨酸845处的GluR1磷酸化(p-GluR1-Ser845)降低，这会阻碍GluA2内吞作用(Holehonnur et al., 2016)，而如前所述，记忆激活后GluA2内吞作用是记忆去稳定的标志性分子活动。总之，增加训练强度使记忆编码完成后NR2B表达水平降低，而记忆的去稳定要求记忆激活后有尽可能多的NR2B激活以诱发GluA2内吞作用并降解，因此增加训练强度即记忆强度会阻碍记忆去稳定。

痕迹更强的记忆在编码完成后被发现比痕迹更弱的记忆基底外侧杏仁核GluA2表达水平更高，这同样会导致强记忆无法去稳定。NR2B在强训练过程中表达水平会发生变化，影响记忆激活后GluA2内吞作用，从而影响记忆去稳定。GluA2本身在强训练过程中表达水平也会发生变化。大鼠恐惧记忆研究中，强训练完成后第二天使用免疫印迹法测量发现，强训练组大鼠基底外侧杏仁核神经元突触后致密区GluA2表达水平比弱训练组显著更高。如前文所述，GluA2是突触处比较稳定的存在，GluA2表达更多说明记忆更稳固。强弱训练导致记忆编码完成后基底外侧杏仁核GluA2表达水平不同，这一点对记忆去稳定的影响反映在记忆提取激活的有效性上。分别在记忆提取激活1小时后和24小时后进行免疫印迹分析GluA2表达水平，结果发现，弱训练组大鼠在记忆提取1小时后基底外侧杏仁核GluA2表达下降，24小时后回升，这与记忆提取激活后会经历的去稳定和再巩固的时间进程一致；而强训练组大鼠在记忆提取不管是1小时后还是24小时之后基底外侧杏仁核GluA2表达水平保持不变(Haubrich et al., 2020)。记忆去稳定依赖于记忆激活后GluA2内吞作用并降解，而强训练条件下的记忆编码完成后基底外侧杏仁核GluA2表达水平比弱训练条件下显著更高，这意味有更多的GluA2需要在记忆激活后发生内吞作用并降解，因此记忆去稳定受阻。

总之，记忆去稳定要求记忆激活后基底外侧杏仁核NR2B激活，进而引发GluA2内吞作用并降解。强训练组相比于弱训练组在记忆编码形成过程中基底外侧杏仁核NR2B表达水平更低，GluA2表达水平更高，这意味着记忆激活后有更

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

少的NR2B能够激活, 同时又有更多的GluA2需要发生内吞作用并降解, 因此强记忆难以去稳定。

最新的研究为记忆强度如何影响记忆去稳定提供了更完整的解释。学习时增加训练次数(强训练)会导致记忆激活后无法去稳定, 情绪性唤起较大的经历如应激情况下的记忆也有这样的特点。应激会增加蓝斑核到杏仁核的去甲肾上腺素能投射, 这个系统的过度激活会产生无法去稳定的记忆, 分子水平的表现为：无应激的训练形成的记忆在激活后基底外侧杏仁核 NR2B 表达增加, 记忆去稳定; 而训练前接受过应激形成的记忆在激活后基底外侧杏仁核 NR2B 表达不变, 记忆不会去稳定(Espejo et al., 2016; Gonzalez et al., 2020)。有趣的是, 强训练导致记忆激活后无法去稳定, 而阻止蓝斑核到杏仁核的去甲肾上腺素能投射能反转这一现象：训练前给予 β 肾上腺素受体抑制剂心得安, 或者抑制蓝斑核到杏仁核的去甲肾上腺素能投射, 可以使强训练组大鼠基底外侧杏仁核 NR2B 和 GluA2 表达水平向弱训练组靠近, 记忆变得能够去稳定(Haubrich et al., 2020)。这提示增加训练次数形成的痕迹强的记忆和应激形成的痕迹强的记忆一样, 都是通过在记忆编码形成过程中加强蓝斑核到基底外侧杏仁核的去甲肾上腺素能投射, 从而变得激活后无法去稳定。也就是说, 痕迹强的记忆在激活后无法去稳定的原因可能是：训练次数多或训练时伴随应激会增强蓝斑核到基底外侧杏仁核的去甲肾上腺素能投射, 该投射使基底外侧杏仁核 NR2B 和 GluA2 表达水平向着难以去稳定的方向变化, 导致记忆激活后无法去稳定。但是仍然不清楚痕迹强的记忆训练过程中或者说编码形成过程中, 基底外侧杏仁核去甲肾上腺素受体过度激活是如何导致同在该脑区的 NR2B 及 GluA2 表达水平变化的, 搞清楚这点可以为记忆强度这一边界条件如何影响记忆去稳定提供更为完整的证据链。

综上所述, 记忆去稳定要求记忆激活后 NR2B 激活、并引发 GluA2 内吞作用。但是, 相比于记忆激活后能够去稳定的痕迹更弱的记忆, 痕迹更强的记忆在编码形成过程中会增强蓝斑核到基底外侧杏仁核的去甲肾上腺素能投射, 进而导致基底外侧杏仁核 NR2B 表达水平更低、GluA2 表达水平更高, 这意味着相比于痕迹弱的记忆, 痕迹强的记忆激活后有更少的 NR2B 能够激活, 而需要发生内吞作用并降解的 GluA2 却更多, 因此记忆去稳定受阻。

4　促进记忆去稳定以克服边界条件

记忆去稳定是记忆进入再巩固阶段的前提条件, 强记忆无法去稳定, 便不会进入再巩固阶段, 那么干预记忆再巩固的药理或行为方法无法发挥作用。这限制了干预记忆再巩固疗法的临床应用潜能, 因此我们需要克服记忆强度这样的边界条件。

痕迹强的记忆在编码形成过程中会影响和记忆去稳定密切相关的分子的活动, 从而阻碍记忆激活后的去稳定过程。反过来, 在记忆激活前药理学地调控参与记忆去稳定的分子的活动来促进记忆激活后的去稳定过程, 可以克服记忆强度这样的边界条件的阻碍, 即通过记忆激活前给药让原本不能去稳定的痕迹强的记忆在激活后变得能够去稳定。目前这样的探究还很不充分。

在突触蛋白降解和记忆去稳定中发挥主要作用的泛素-蛋白酶体系统及其相关分子(见表 1)中, 目前只有 NMDAR 近年来被反复试验过可以克服边界条件, 它也是第一个被发现参与记忆去稳定的分子。记忆激活前注射 NMDAR 激动剂 D-环丝氨酸(D-cycloserine)可以促进记忆去稳定, 克服由于应激或强训练导致的记忆痕迹太强这一边界条件, 让原本不会去稳定的痕迹强的记忆变得能够去稳定(Bustos et al., 2010; Espejo et al., 2016, 2017; Gazarini et al., 2014; Ortiz et al., 2015, 2016)。表 1 中其它的分子在克服边界条件中的作用还不明了, 需要进一步探究。

另一条突触蛋白降解路径, 自噬, 近两年被发现参与记忆去稳定。在发现之初它就被试验过是否有助于克服边界条件。当大鼠恐惧记忆训练强度为声音-电击匹配 10 次时, 产生了不会去稳定的痕迹强的记忆, 表现为记忆激活后基底外侧杏仁核注射茴香霉素干预记忆再巩固无效。但是激活时用药物诱导自噬之后, 茴香霉素对记忆再巩固的干预效果显现出来。这表明诱导自噬可以促进记忆去稳定, 克服边界条件(Shehata et al., 2018)。但它是不是一个好方法, 或者说是不是具备临床应用前景还不清楚。

各个分子在促进记忆去稳定和克服边界条件中可能效果不一, 临床应用潜能也不一样, 这需要大量的对比实验来选出克服边界条件的最佳靶分子。

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

5 研究展望

近几年的动物研究发现记忆强度这一边界条件会通过影响参与记忆去稳定的关键分子NR2B-NMDARs 和 GluA2-AMPARs 的表达水平，阻碍记忆激活后的去稳定过程，导致记忆未能经历再巩固，因此干预记忆再巩固的方法无法发挥作用(Espejo et al., 2016; Gonzalez et al., 2020; Haubrich et al., 2020; Holehonnur et al., 2016)。记忆激活前药理学地调控参与记忆去稳定的分子的活动以促进记忆激活后的去稳定过程，有望克服边界条件对记忆去稳定和再巩固的阻碍。已有动物实验做出了一些成功的尝试，但是距离选出可应用于临床实践的克服边界条件的最优方案还需要进一步明晰一些问题并做出更多的探索。

首先，表 1 中参与记忆去稳定的各分子，或作为泛素-蛋白酶体系统的上游分子直接影响该系统，或通过影响该系统的上游分子如 NMDAR 间接影响该系统。它们参与记忆去稳定的路径都较为明了，除了多巴胺。以往研究表明腹侧被盖区到杏仁核的多巴胺能投射系统参与记忆去稳定(Merlo et al., 2015; Reichelt et al., 2013)。但是还没有直接的证据表明这是通过影响了泛素-蛋白酶体系统还是该系统上游分子从而影响了记忆去稳定。杏仁核中分布着参与记忆去稳定的关键分子NR2B-NMDARs 和 GluA2-AMPARs。那么抑制腹侧被盖区到杏仁核的多巴胺能投射是不是通过影响这些分子来阻碍记忆去稳定？搞清楚这一点有助于我们反过来，在记忆激活前加强这一投射，促进记忆激活后的去稳定过程，克服边界条件。

其次，痕迹强的记忆如何阻碍记忆去稳定还可以被探究得更清楚。尽管可以用来促进记忆去稳定以克服边界条件的靶分子较多(见表 1)，但是清楚地知道边界条件阻碍记忆去稳定的分子机制对提供更有针对性的克服边界条件的方案大有裨益。现有研究发现记忆强度这一边界条件在形成过程中会影响基底外侧杏仁核中和记忆去稳定密切相关的分子 NR2B-NMDARs 和 GluA2-AMPARs 的活动。但这还不够，我们需要知道这些边界条件一开始影响了什么分子活动，中间经过怎样的传递最终影响到参与去稳定的关键分子的活动，找出边界条件阻碍记忆去稳定的完整的证据链。增加训练次数或训练前施加应激都会形成激活后不能去稳定的痕迹强的记忆(Gonzalez et al., 2020; Haubrich et al., 2020)，蓝斑核到基底外侧杏仁核的去甲肾上腺素能投射系统在这一过程中发挥了关键作用(Giustino & Maren, 2018)。这提示强记忆形成过程中会加强蓝斑核到杏仁核的去甲肾上腺素能投射，并通过该投射改变杏仁核中参与记忆去稳定的关键分子 NR2B-NMDARs 和 GluA2-AMPARs 的表达水平，从而阻碍记忆激活后的去稳定过程。但是杏仁核去甲肾上腺素受体的过度激活是如何导致同在该脑区的 NR2B 及 GluA2 表达水平发生变化的？未来研究可对此作出探究。

最后，记忆激活前药理学地调控参与记忆去稳定的分子的活动以促进记忆激活后的去稳定过程，有望克服边界条件对记忆去稳定和再巩固的阻碍。除 NMDAR 激动剂和自噬诱导药物被发现能够促进记忆去稳定并克服边界条件外(Espejo et al., 2017; Shehata et al., 2018)，大部分被发现参与记忆去稳定的分子在促进记忆去稳定和克服边界条件中的作用还没有被探究过(见表 1)。这些分子在促进记忆去稳定和克服边界条件中可能作用大小不一，药理副作用也不一样，因此临床应用潜能也不一样。未来还需要大量的实验来探究他们克服边界条件的能力，选出克服边界条件的最优靶分子。

参考文献

Brinley-Reed, M., & McDonald, A. J. (1999). Evidence that dopaminergic axons provide a dense innervation of specific neuronal subpopulations in the rat basolateral amygdala. *Brain Research, 850*(1-2), 127–135. doi:10.1016/s0006-8993(99)02112-5

Bustos, S. G., Giachero, M., Maldonado, H., & Molina, V. A. (2010). Previous stress attenuates the susceptibility to Midazolam's disruptive effect on fear memory reconsolidation: Influence of pre-reactivation d-cycloserine administration. *Neuropsychopharmacology, 35*(5), 1097–1108. doi:10.1038/npp.2009.215

Bustos, S. G., Maldonado, H., & Molina, V. A. (2009). Disruptive effect of midazolam on fear memory reconsolidation: Decisive influence of reactivation time span and memory age. *Neuropsychopharmacology, 34*(2), 44–457. doi:10.1038/npp.2008.75

Crestani, A. P., Boos, F. Z., Haubrich, J., Sierra, R. O., Santana, F., Molina, J. M., ... Quillfeldt, J. A. (2015). Memory reconsolidation may be disrupted by a distractor stimulus presented during reactivation. *Scientific Reports,*

ChinaXiv合作期刊

5(1), 13633. doi:10.1038/srep13633

Das, R. K., Gale, G., Hennessy, V., & Kamboj, S. K. (2018). A prediction error-driven retrieval procedure for destabilizing and rewriting maladaptive reward memories in hazardous drinkers. *Journal of Visualized Experiments Jove,* (131). doi:10.3791/56097

Espejo, P. J., Ortiz, V., Martijena, I. D., & Molina, V. A. (2016). Stress-induced resistance to the fear memory labilization/reconsolidation process. Involvement of the basolateral amygdala complex. *Neuropharmacology, 109*, 349–356. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.06.033

Espejo, P. J., Ortiz, V., Martijena, I. D., & Molina, V. A. (2017). GABAergic signaling within the basolateral amygdala complex modulates resistance to the labilization/reconsolidation process. *Neurobiology of Learning & Memory*, *144*, 166–173. doi:10.1016/j.nlm.2017.06.004

Ferrara, N. C., Jarome, T. J., Cullen, P. K., Orsi, S. A., Kwapis, J. L., Trask, S., ... Helmstetter, F. J. (2019). GluR2 endocytosis-dependent protein degradation in the amygdala mediates memory updating. *Scientific Reports*, *9*(1), 5180. doi:10.1038/s41598-019-41526-1

Forcato, C., Fernandez, R. S., & Pedreira, M. E. (2013). The role and dynamic of strengthening in the reconsolidation process in a human declarative memory: What decides the fate of recent and older memories? *PLoS One*, *8*(4), e61688. doi:10.1371/journal.pone.0061688

Gazarini, L., Stern, C. A., Piornedo, R. R., Takahashi, R. N., & Bertoglio, L. J. (2014). PTSD-like memory generated through enhanced noradrenergic activity is mitigated by a dual step pharmacological intervention targeting its reconsolidation. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 18*(1). doi:10.1093/ijnp/pyu026

Giustino, T. F., & Stephen, M. (2018). Noradrenergic modulation of fear conditioning and extinction. *Frontiers in Behavioral Neuroence, 12*, 43. doi:10.3389/fnbeh.2018.00043

Gonzalez, H., Bloise, L., Maza, F. J., Molina, V. A., & Delorenzi, A. (2020). Memory built in conjunction with a stressor is privileged: Reconsolidation-resistant memories in the crab Neohelice. *Brain Research Bulletin, 157*, 108–118. doi:10.1016/j.brainresbull.2020.01.014

Gotthard, G. H., & Gura, H. (2018). Visuospatial word search task only effective at disrupting declarative memory when prediction error is present during retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory, 156*, 80–85. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.003

Gotthard, G. H., Kenney, L., & Zucker, A. (2018). Reconsolidation of appetitive odor discrimination requires protein synthesis only when reactivation includes prediction error. *Behavioral Neuroscience, 132*(3), 131–137. doi:10.1037/bne0000242

Hansen, N., & Manahan-Vaughan, D. (2014). Dopamine D_1/D_5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity. *Cereb Cortex, 24*(4), 845–858. doi:10.1093/cercor/bhs362

Haubrich, J., Bernabo, M., & Nader, K. (2020). Noradrenergic projections from the locus coeruleus to the amygdala constrain fear memory reconsolidation. *Elife*, *9*. doi:10.7554/eLife.57010

Holehonnur, R., Phensy, A. J., Kim, L. J., Milivojevic, M., Vuong, D., Daison, D. K., ... Ploski, J. E. (2016). Increasing the GluN2A/GluN2B ratio in neurons of the mouse basal and lateral amygdala inhibits the modification of an existing fear memory trace. *Journal of Neuroscience, 36*(36), 9490–9504. doi:10.1523/jneurosci.1743-16.2016

Hong, I., Kim, J., Kim, J., Lee, S., Ko, H.-G., Nader, K., ... Choi, S. (2014). AMPA receptor exchange underlies transient memory destabilization on retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111*(2), 876–876. doi:10.1073/pnas.1323623111

Jarome, T. J., Ferrara, N. C., Kwapis, J. L., & Helmstetter, F. J. (2016). CaMKII regulates proteasome phosphorylation and activity and promotes memory destabilization following retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory, 128*, 103–109. doi:10.1016/j.nlm.2016.01.001

Kaang, B. K., & Choi, J. H. (2012). Synaptic protein degradation in memory reorganization. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 970*, 221–240. doi:10.1007/978-3-7091-0932-8_10

Kim, R., Moki, R., & Kida, S. (2011). Molecular mechanisms for the destabilization and restabilization of reactivated spatial memory in the morris water maze. *Molecular Brain, 4*(1), 9. doi:10.1186/1756-6606-4-9

Klionsky, D. J. (2005). The molecular machinery of autophagy: Unanswered questions. *Journal of Cell Science, 118*(1), 7–18. doi:10.1242/jcs.01620

Kwak, C., Choi, J.-H., Bakes, J. T., Lee, K., & Kaang, B.-K. (2012). Effect of intensity of unconditional stimulus on reconsolidation of contextual fear memory. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 16*(5), 293–296. doi:10.4196/kjpp.2012.16.5.293

Lee, J. L. C. (2009). Reconsolidation: Maintaining memory relevance. *Trends in Neurosciences, 32*(8), 413–420. doi:10.1016/j.tins.2009.05.002

Lee, J. L. C., Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: Inhibition and potentiation. *Journal of Neuroscience, 26*(39), 10051–10056. doi:10.1523/JNEUROSCI.2466-06.2006

Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An update on memory reconsolidation updating. *Trends in Cognitive Sciences, 21*(7), 531–545. doi:10.1016/j.tics.2017.04.006

Lee, S.-H., Choi, J.-H., Lee, N., Lee, H.-R., Kim, J.-I., Yu, N.-K., ... Kaang, B.-K. (2008). Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science, 319*(5867), 1253–1256. doi:10.1126/science.1150541

Lim, C.-S., Kim, J.-I., Kwak, C., Lee, J., Jang, E. H., Oh, J., & Kaang, B.-K. (2018). β-adrenergic signaling is required for the induction of a labile state during memory reconsolidation. *Brain Research Bulletin*, *141*, 50–57.

chinaXiv:202303.09676v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09676v1

doi:10.1016/j.brainresbull.2018.04.011

Lussier, M. P., Nasu-Nishimura, Y., & Roche, K. W. (2011). Activity-dependent ubiquitination of the AMPA receptor subunit GluA2. *Journal of Neuroscience, 31*(8), 3077–3081. doi:10.1523/jneurosci.5944-10.2011

Mamou, C. B., Gamache, K., & Nader, K. (2006). NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience, 9*(10), 1237–1239. doi:10.1038/nn1778

Massaly, N., Dahan, L., Baudonnat, M., Hovnanian, C., Rekik, K., Solinas, M., ... Frances, B. (2013). Involvement of protein degradation by the ubiquitin proteasome system in opiate addictive behaviors. *Neuropsychopharmacology, 38*(4), 596–604. doi:10.1038/npp.2012.217

McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science, 287*(5451), 248–251. doi:10.1126/science.287.5451.248

Merlo, E., Ratano, P., Ilioi, E. C., Robbins, M. A., Everitt, B. J., & Milton, A. L. (2015). Amygdala dopamine receptors are required for the destabilization of a reconsolidating appetitive memory. *eNeuro, 2*(1). doi:10.1523/ENEURO.0024-14.2015

Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron, 36*(3), 521–525. doi:10.1016/s0896-6273(02)00976-5

Milton, A. L., Lee, J. L. C., Butler, V. J., Gardner, R., & Everitt, B. J. (2008). Intra-amygdala and systemic antagonism of NMDA receptors prevents the reconsolidation of drug-associated memory and impairs subsequently both novel and previously acquired drug-seeking behaviors. *Journal of Neuroscience, 28*(33), 8230–8237. doi:10.1523/JNEUROSCI.1723–08.2008

Milton, A. L., Merlo, E., Ratano, P., Gregory, B. L., Dumbreck, J. K., & Everitt, B. J. (2013). Double dissociation of the requirement for GluN2B- and GluN2A-containing NMDA receptors in the destabilization and restabilization of a reconsolidating memory. *Journal of Neuroscience, 33*(3), 1109–1115. doi:10.1523/JNEUROSCI.3273-12.2013

Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science, 160*(3827), 554–555. doi:10.1126/science.160.3827.554

Monfils, M.-H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*(5929), 951–955. doi:10.1126/science.1167975

Monti, R. I. F., Giachero, M., Alfei, J. M., Bueno, A. M., Cuadra, G., & Molina, V. A. (2016). An appetitive experience after fear memory destabilization attenuates fear retention: Involvement GluN2B-NMDA receptors in the basolateral amygdala complex. *Learning & Memory. 23*(9), 465–478. doi:10.1101/lm.042564

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*(6797), 722–726. doi:10.1038/35021052

Nedelsky, N. B., Todd, P. K., & Taylor, J. P. (2008). Autophagy and the ubiquitin-proteasome system: Collaborators in neuroprotection. *BBA - Molecular Basis of Disease, 1782*(12), 691–699. doi:10.1016/j.bbadis.2008.10.002

Ortiz, V., Giachero, M., Espejo, P. J., Molina, V. A., & Martijena, I. D. (2015). The effect of midazolam and propranolol on fear memory reconsolidation in ethanol-withdrawn rats: Influence of d-cycloserine. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 18*(4). doi:10.1093/ijnp/pyu082

Ortiz, V., Molina, V. A., & Martijena, I. D. (2016). Effect of a positive reinforcing stimulus on fear memory reconsolidation in ethanol withdrawn rats: Influence of d-cycloserine. *Behavioural Brain Research, 315*, 66–70. doi:10.1016/j.bbr.2016.08.019

Rao-Ruiz, P., Rotaru, D. C., van der Loo, R. J., Mansvelder, H. D., Stiedl, O., Smit, A. B., & Spijker, S. (2011). Retrieval-specific endocytosis of GluA2-AMPARs underlies adaptive reconsolidation of contextual fear. *Nature Neuroscience, 14*(10), 1302–1308. doi:10.1038/nn.2907

Reichelt, A. C., Exton-McGuinness, M. T., & Lee, J. L. (2013). Ventral tegmental dopamine dysregulation prevents appetitive memory destabilization. *Journal of Neuroscience, 33*(35), 14205–14210. doi:10.1523/JNEUROSCI.1614-13.2013

Reichelt, A. C., & Lee, J. L. (2013). Appetitive pavlovian goal-tracking memories reconsolidate only under specific conditions. *Learning & Memory, 20*(1), 51–60. doi:10.1101/lm.027482.112

Ren, Z. Y., Liu, M. M., Xue, Y. X., Ding, Z. B., Xue, L. F., Zhai, S. D., & Lu, L. (2013). A critical role for protein degradation in the nucleus accumbens core in cocaine reward memory. *Neuropsychopharmacology, 38*(5), 778–790. doi:10.1038/npp.2012.243

Robinson, M. J., & Franklin, K. B. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: Impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*, *213*(2), 201–207. doi:10.1016/j.bbr.2010.04.056

Rossato, J. I., Kohler, C. A., Radiske, A., Lima, R. H., Bevilaqua, L. R., & Cammarota, M. (2015). State-dependent effect of dopamine D_1/D_5 receptors inactivation on memory destabilization and reconsolidation. *Behavioural Brain Research*, *285,* 194–199. doi:10.1016/j.bbr.2014.09.009

Schneider, A. M., & Sherman, W. (1968). Amnesia: A function of the temporal relation of footshock to electroconvulsive shock. *Science, 159*(3811), 219–221. doi:10.1126/science.159.3811.219

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science, 339*(6121), 830–833. doi:10.1126/science.1231357

Shehata, M., Abdou, K., Choko, K., Matsuo, M., Nishizono,

ChinaXiv合作期刊

H., & Inokuchi, K. (2018). Autophagy enhances memory erasure through synaptic destabilization. *Journal of Neuroscience, 38*(15), 3809–3822. doi:10.1523/JNEUROSCI.3505-17.2018

Sinclair, A. H., & Barense, M. D. (2018). Surprise and destabilize: Prediction error influences episodic memory reconsolidation. *Learning & Memory, 25*(8), 369–381. doi:10.1101/lm.046912

Sinclair, A. H., & Barense, M. D. (2019). Prediction error and memory reactivation: How incomplete reminders drive reconsolidation. *Trends in Neuroscience, 42*(10), 727–739. doi:10.1016/j.tins.2019.08.007

Stiver, M. L., Cloke, J. M., Nightingale, N., Rizos, J., Messer, W. S., & Winters, B. D. (2017). Linking muscarinic receptor activation to ups-mediated object memory destabilization: Implications for long-term memory modification and storage. *Neurobiology of Learning & Memory, 145*, 151–164. doi:10.1016/j.nlm.2017.10.007

Stiver, M. L., Jacklin, D. L., Mitchnick, K. A., Vicic, N., Carlin, J., O'Hara, M., & Winters, B. D. (2015). Cholinergic manipulations bidirectionally regulate object memory destabilization. *Learning & Memory, 22*(4), 203–214. doi: 10.1101/lm.037713.114

Suzuki, A., Mukawa, T., Tsukagoshi, A., Frankland, P. W., & Kida, S. (2008). Activation of LVGCCs and CB1 receptors required for destabilization of reactivated contextual fear memories. *Learning & Memory, 15*(6), 426–433. doi:10.1101/lm.888808

Takahashi, Y. K., Roesch, M. R., Stalnaker, T. A., Haney, R. Z., Calu, D. J., Taylor, A. R., ... Schoenbaum, G. (2009). The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron, 62*(2), 269–280. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.005

Wang, S.-H., Alvares, L., & Nader, K. (2009). Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nature Neuroscience, 12*(7), 905–912. doi:10.1038/nn.2350

Winters, B. D., Tucci, M. C., & DaCosta-Furtado, M. (2009). Older and stronger object memories are selectively destabilized by reactivation in the presence of new information. *Learning & Memory, 16*(9), 545–553. doi:10.1101/lm.1509909

Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science, 336*(6078), 241–245. doi:10.1126/science.1215070

Yang, K., Trepanier, C., Sidhu, B., Xie, Y. F., Li, H., Lei, G., ... Macdonald, J. F. (2012). Metaplasticity gated through differential regulation of GluN2A versus GluN2B receptors by Src family kinases. *Embo Journal, 31*(4), 805–816. doi:10.1038/emboj.2011.453

Yu, Y. J., Huang, C. H., Chang, C. H., & Gean, P. W. (2016). Involvement of protein phosphatases in the destabilization of methamphetamine-associated contextual memory. *Learning & Memory, 23*(9), 486–493. doi:10.1101/lm.039941

Zhang, J. J., Haubrich, J., Bernabo, M., Finnie, P. S. B., & Nader, K. (2018). Limits on lability: Boundaries of reconsolidation and the relationship to metaplasticity. *Neurobiology of Learning and Memory, 154*, 78–86. doi:10.1016/j.nlm.2018.02.018

How to overcome boundary conditions: Implications from the molecular mechanism of memory strength as a constraint on destabilization

ZHU Junping

(*School of Psychology, Capital Normal University, Beijing* 100037, *China*)

Abstract: Retrieval of long-term memories can induce a destabilization process that returns them into a labile state, and then the labile state will be followed by a reconsolidation process that helps memories to restabilize and maintain their relevance. The reconsolidation process can be interfered by electroconvulsive shock, pharmacological treatment or behavioral training to update the original memories. Disrupting memory reconsolidation could become an approach tackling maladaptive memory. However, some boundary conditions such as training strength and memory age may prevent memory destabilization. Memory destabilization is the prerequisite for reconsolidation to occur. Therefore, they make reconsolidation-based interventions invalid. Boundary conditions are not absolute because some studies have shown that they can be overcome by regulating molecules involved in memory destabilization. More studies are needed to explore approaches overcoming putative boundary conditions and improving the clinical application potential of reconsolidation-based interventions.

Key words: memory reconsolidation, memory destabilization, boundary conditions, ubiquitin - proteasome system, autophagy

chinaXiv:202303.09676v1